Versuche mit Harnstoff

an

Vögeln und andern Thieren.

INAUGURAL-DISSERTATION

welche

unter Zustimmung der hochlöblichen medicinischen Facultät zu Marburg

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshülfe

einreicht und

am 30. November 1872

öffentlich vertheidigen wird

Conrad Lammers

aus Drensteinfurt.

MARBURG.

Druck von C. L. Pfeil.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554412_0193

Seinem

theuren Oheim Arnold

in

Liebe und Dankbarkeit

gewidmet

vom Verfasser.

Vorliegende Schrift hat den Zweck, die Resultate zahlreicher, im Marburger pharmakologischen Laboratorium mit Harnstoff an Vögeln und Amphibien angestellter Versuche in geordneter Weise zu besprechen. Veranlasst wurde ich zu dieser Arbeit durch den Vorstand des pharmakologischen Instituts, Herrn Professor Dr. Falck, den ich um ein Thema zu einer Doktorschrift anging, und der mich darauf einlud, mich an einer Reihe von Versuchen zu betheiligen, die mit Harnstoff an verschiedenen Thieren angestellt werden sollten. Ich bin dieser dankenswerthen Einladung um so lieber gefolgt, als ich bei der Unterhaltung über dieses Thema zugestehen musste, dass der Harnstoff einer der wichtigsten Thierstoffe ist und unser Wissen von der physiologischen Wirkung dieses Stoffes, trotz der jüngsten Arbeiten über diesen Gegenstand [1]) noch immer recht viele Lücken erkennen lässt.

In vorliegenden Blättern werde ich folgendes besprechen. Zunächst werde ich darüber handeln, woher der zu den

1) Prof. Dr. Falck: Ein Beitrag zur Physiologie des Harnstoffs. Virchow's Archiv. Bd. LIII. S. 282—344.

Prof. Dr. Falck: Toxikologische Studien über den Harnstoff und die Ammoniakalien. Deutsche Klin. 1871. No. 41 etc. 1872. No. 22 etc.

Gscheidlen, R.: Studien über den Ursprung des Harnstoffs im Thierkörper. Leipz. 1871. 8. 1—44.

Cyon, C.: Ueber Harnstoffbildung in der Leber. Med. Centralblatt VIII. 37. p. 580. 1870.

Versuchen benutzte Harnstoff genommen wurde und wie er beschaffen war. Dann werde ich die Qualifikationen der Versuchsthiere erörtern. Diese beiden Berichte dürften als Vorbericht zusammengefasst werden. Im zweigliedrigen Hauptbericht werde ich die Ergebnisse der an den Vögeln (Tauben) und Amphibien (Fröschen) mit Harnstoff angestellten Versuche eingehend besprechen.

Vorbericht.

Der zu allen unseren Versuchen benutzte Harnstoff wurde aus dem hiesigen chemischen Institute bezogen. Derselbe war dort nach der von Wöhler angegebenen Methode künstlich dargestellt worden, indem eine wässerige Lösung von cyansaurem Kali mit schwefelsaurem Ammoniak gemischt, die entstandene Lösung eingedampft und der Rückstand, welcher aus Harnstoff (Carbamid) und schwefelsaurem Kali besteht, mit absolutem Alkohol ausgezogen wurde. Die Auszüge wurden nun durch Abdestilliren des Alkohols etwas eingedampft und dann zur Krystallisation hingestellt. Auf diese Weise wurden schöne, oft 1 — 2 Zoll lange, farblose, prismatische Krystalle erhalten, die sich in Wasser und Alkohol leicht lösten, beim Erhitzen auf dem Platinblech keinen Rückstand hinterliessen, überhaupt sich als chemisch reiner Harnstoff ergaben. Nur solcher, kein aus chemischen Fabriken bezogener, mit andern Stoffen verunreinigter Harnstoff wurde bei unsern Versuchen benutzt.

Die Tauben, an denen wir die Versuche anstellten, waren alle ausgewachsene, auf dem hiesigen Markte gekaufte, wohlgenährte Thiere.

Das Alter derselben konnte nicht genau bestimmt werden, doch lässt sich wohl aus dem Gewicht der Tauben, welches zwischen 235 und 260 Grm. schwankte, im Mittel von 10 Versuchen 248 Grm. betrug, ein Schluss auf das

Alter machen. Die angekauften Thiere wurden im Institut bis zur Versuchanstellung reichlich mit dem passenden Futter versehen.

Leider konnten wir zu den Froschversuchen nicht immer frisch eingefangene Exemplare der Rana esculenta erhalten und mussten wir uns oft begnügen, schon lange eingefangene, Wochen lang in Gefangenschaft befindliche Thiere zu unsern Versuchen zu benutzen.

Diese kurzen Angaben werden wohl genügen, um dem geneigten Leser über die Eigenschaften unserer Präparate und Versuchsthiere Aufschluss zu geben, und erlaube ich mir desshalb, jetzt zu dem

Hauptbericht

überzugehen und hier zunächst die Versuche mit Tauben zu besprechen.

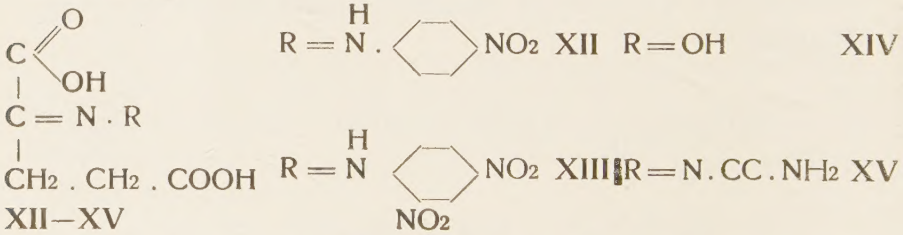
I. Die an den Tauben angestellten Versuche.

Bevor ich zu den Ergebnissen dieser Versuchsreihe übergehe, glaube ich meinen Lesern eine genauere Beschreibung der Art der Versuchsanstellung schuldig zu sein.

Da die Applikation der wässerigen Harnstofflösung durchweg in den Kropf der Tauben geschah, so mussten wir darauf bedacht sein, in dem Kropf Platz für die Flüssigkeit zu schaffen. Dieses wurde auf die Weise bewerkstelligt, dass wir den zu den Versuchen bestimmten Thieren Abends vorher, nachdem sie ordentlich gefressen hatten, und durch Betasten der Kropf prall gefüllt gefunden war, alles Futter entzogen. Am nächsten Morgen, beim Beginn des Versuches, fanden wir dann, dass der Inhalt des Kropfes ganz oder fast ganz in den Nahrungskanal des Thieres weitergerückt, d. h. in Verdauung begriffen war. Nachdem dies konstatirt und das Körpergewicht bestimmt war, schritten wir zum eigentlichen Versuch. Zunächst wurde die zur Injektion bestimmte

ten Säure zu 115—116°, W. N. Haworth und A. Th. King[13]) zu 116°, P. W. Clutterbuck[14]) zu 112° und Chr. Kelk Ingold[15]) den der aus Aceton und Benzin umkristallisierten Säure zu 113,5° an. Ich erhielt die α-Ketoglutarsäure aus warmem Eisessig vom Fp 112,4—113,2° (korr.).

Aus der synthetischen α-Ketoglutarsäure wurden folgende Abkömmlinge hergestellt: Das Phenylhydrazon (VI), die 1-Phenyl-6-pyridazinon-3-carbonsäure (VII), das p-Nitrophenylhydrazon (XII) vom Fp 169,7—170,2° (korr.), das 2,4-Dinitrophenylhydrazon (XIII) vom Fp 220,7° u. Z. (korr.); das Oxim[16]) (XIV) (die α-Oximinoglutarsäure) vom Fp 152° (korr.) und das Semicarbozon[17]) (XV) vom Fp 203,8—204,5° (korr.), während in der Literatur 220° angegeben wird. Die Ursache für diese Abweichung bedarf noch der Aufklärung.



Auch das Silber- und das Bleisalz der α-Ketoglutarsäure wurden hergestellt; ob letzteres mit dem von C. I. Enklaar[18]) aus Myrcen erhaltenen Bleisalz identisch ist, läßt sich nicht mit Sicherheit entscheiden.

Bei der Behandlung von Myrcen mit ozonhaltigem Sauerstoff wurde Aceton als p-Nitrophenyl-hydrazon vom Fp 148° (korr.)[19])

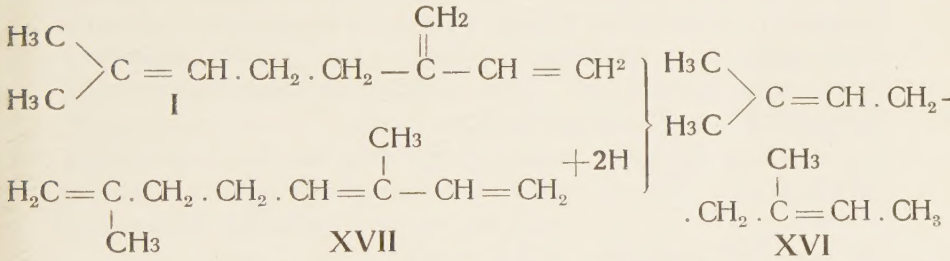
---

[13]) Soc. **101**, 1979 (1912).
[14]) Biochemical. Journal **21**, 512—21 (1927). C. II, 1724.
[15]) Soc. **119**, 328 (1921).
[16]) Nach E. E. Blaise und Gault, Bl. (4) 9, 457 (1911); C. 1911, II 78, schmilzt die α-Oximinoglutarsäure von 140° an, nach Wolff, A **260**, 112 (1890), bei 152° und nach W. Wislicenus und R. Grützner B **42**, 1940 (1909) ebenfalls bei 152°.
[17]) E. E. Blaise und H. Gault Bl. (4) 9, 456 (1911). C. 1911, II 78; Chr. Kelk Ingold, Soc. **119**, 328 (1921). C. 1921, III 302; P. W. Clutterbuck, Biochem. Journ. **21**, 512—21 (1927); C. 1927, II 1724.
[18]) Chem. Weekblad **21**, 101—102 (1924), C. 1924, II 466.
[19]) Beilstein XV 469 (1932).

und Acetonsuperoxyd [20]) vom Fp 131—132 °) sicher erhalten, was nach dem oben Gesagten nicht überrascht. Die übrigen Spaltprodukte konnten nicht charakterisiert werden.

II. Dihydromyrcen, Dihydroocimen, 2,6-Dimethyloctadien (—2,6) $C_{10}H_{18}$.

Ein als 2,6-Dimethyloctadien (—2,6) (XVI) angesprochener Kohlenwasserstoff wurde zuerst von F. W. Semmler [1]) durch Reduktion von Myrcen (I) und später von C. I. Enklaar [2]) durch Reduktion von Ocimen (XVII) oder Alloocimen mit Natrium in Alkohol erhalten:



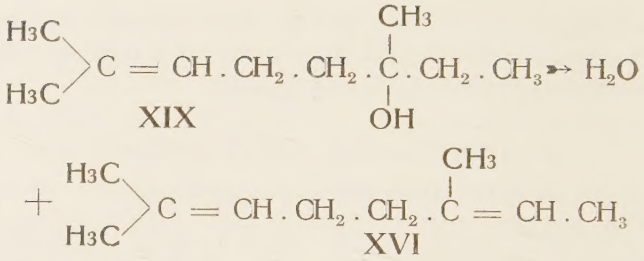
Durch langsame Destillation von α-Methylgeraniumsäure (XVIII) gewann Tiffenau [3]) einen Kohlenwasserstoff, den er ebenfalls als 2,6-Dimethyl-octadien (—2,6) (XVI) ansah.

Yasuhiko Asahina [4]) reduzierte ebenfalls Ocimen mit Natrium und Alkohol zu einem Kohlenwasserstoff $C_{10}H_{18}$, den er als Dihydroocimen bezeichnete und der wohl mit dem von C. I. Enklaar (s. o.) auf die gleiche Weise erhaltenen Kohlenwasserstoff identisch ist. René Escourrou [5]) führte Äthylmethylheptenol (XIX) durch Wasserspaltung mit Metaphosphorsäure in 2,6-Dimethyl-octadien (—2,6) (XVI) über:

---

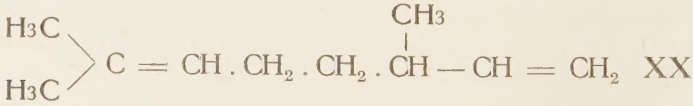
[20]) A. v. Bayer und V. Villiger, B 32, 3632 (1899); 33, 858 (1900); C. Harries u. H. Türk, B 38, 1631, 1634 (1905); Pastureau C. r. 140, 1592 (1905).

[1]) B 34, 3126 (1901).
[2]) R. 26, 164, 174 (1907); C. 1907, II 679.
[3]) C. r. 146, 1154 (1908); C. 1908, II 248.
[4]) Acta phytochimica 1, 67—89 (1923); C. 1923, III 248.
[5]) Bl. (4) 39, 1121—38 u. 1249—54 (1926); C. 1926, II 2297 u. 3032.



B. A. Arbusow[6]) erhielt durch Isomerisation von α-Pinen einen aliphatischen Kohlenwasserstoff $C_{10}H_{16}$, der nach seinen Ansichten wohl identisch ist mit dem Alloocimen von C. I. Enklaar.[7]) Dieser Kohlenwasserstoff nahm bei der Behandlung mit Natrium in alkoholischer Lösung 2 Atome Wasserstoff auf und ging in ein stark nach Apfelsinen riechendes, dem Dihydroalloocimen gleichendes Diterpen $C_{10}H_{18}$ über, dessen Konstanten in der weiter unten folgenden Tabelle eingetragen sind.

F. W. Semmler[8]) hatte beim Erhitzen von Linalool mit Zinkstaub auf 225 °[9]) einen Kohlenwasserstoff $C_{10}H_{18}$ erhalten, den er Linaloolen nannte, und dem er die Formel XX zuwies, also als 2,6-Dimethyloctadien (—2,7) ansah:



Nach einer von W. Longinow aufgestellten Regel haben acyklische Di- und Tetrahydroterpene mit endständigen Doppelbindungen niedrigere Konstanten als die mit innenständigen Doppelbindungen. Daraus ziehen W. Longinow und R. Khasanowa[9]) den Schluß, daß dem Linaloolen von Semmler nicht die Formel XX, sondern die Formel XVI zukommt, es soll mithin nicht das 2,6-Dimethyl-octadien (—2,7), sondern Dihydromyrcen also 2,6-Dimethyl-octadien (—2,6) sein. Die Verfasser belegen ihre Ansicht mit folgenden Daten:

---

[6]) C. 1933, II 2126.
[7]) Rec. 36, 215—46 (1917); C. 1917, I 573 ff.
[8]) B 27, 2520 (1894); 34, 3127 (1901).
[9]) Bl. (4) 51, 636—39; C. 1932, II 1294; s. a. W. Longinow u. E. Margoliss, Bl. (4) 45, 156—57; C. 1929, I 2631.

5 h. 15 m. Status idem.

10 h. 10 m. Verfällt in Convulsionen, schnappt nach Luft und stirbt.

Der Kropf enthält 23 CC. röthlich gefärbte Flüssigkeit mit einem Harnstoffgehalt von 1,144 Grm.

Achter Versuch.

9. September 1872.

Männliche 250 Grm. schwere Taube.

10 h. 30 m. Einspritzung einer Lösung von 10 Grm. Harnstoff + q. s. aq. in den Kropf. Speiseröhre unterbunden.

Das Gefieder wird bald sparrig.

11 h. 0 m. Steht noch auf den Beinen, lässt kaum eine Störung bemerken.

12 h. 0 m. Die Taube hatte in der Zwischenzeit mehrere flüssige Dejektionen. Steht noch immer auf den Füssen.

2 h. 15 m. Die Taube sitzt jetzt in dem Korbe, Brust auf den Boden aufgestützt; Augen geschlossen.

34 m. Wird unruhig, reckt den Kopf, macht Brechbewegungen. Das Athmen wird sehr frequent, schwierig, mit Maulaufreissen, dabei ist der Kopf in die Höhe gehoben.

40 m. Fällt jetzt auf die Seite, Kopf hängt herab, aus dem Schnabel tropft weissliche Flüssigkeit ab.

41 m. Convulsivische Bewegungen mit starkem Flügelschlagen, Luftschnappen und Tod.

Der Inhalt des Kropfes besteht aus 33 CC. gelblicher Flüssigkeit, in der viele Fetzen herumschwimmen. Enthält noch 5,46 Grm. Harnstoff.

Neunter Versuch.

9. Semptember 1872.

Weibliche 249 Grm. schwere Taube.

10 h. 0 m. Einspritzung einer Lösung von 10 Grm. Harnstoff + q. s. aq. in den Kropf. Speiseröhre unterbunden.

Das Gefieder wird bald sparrig.

10 m. Die Taube lässt sich auf die Brust nieder.

17 m. Athmet sehr tief und schwer, der ganze Brustkorb wird dabei gehoben.

11 h. 0 m. Liegt fortwährend auf der Brust, athmet schwer.

12 h. Die Taube hat in der Zwischenzeit mehrere flüssige Dejektionen gehabt.

2 h. 15 m. Die Taube sitzt auf dem Boden, Brust aufgestützt, Augen geschlossen.

3 h. 0 m. Status idem.

3 h. 23 m. Wird plötzlich unruhig, reisst das Maul auf, convulsivische Bewegungen mit Flügelschlagen. Aus dem Maul fliesst etwas weisse, trübe Flüssigkeit.

25 m. Tod.

Der Inhalt des Kropfes bestand aus 43 CC. einer gelben, mit vielen Flocken gemischten Flüssigkeit, die noch 6,05 Grm. Harnstoff enthielt.

Ich glaube hiermit genug Specialprotocolle gegeben zu haben, um daraus erkennen zu können, wie einzelne der Vergiftungen verlaufen sind, und gehe ich jetzt dazu über, eine allgemeine Uebersicht der bei allen Vergiftungen aufgekommenen Symptome zu geben. Bevor ich dies jedoch thue, will ich alle bei den Versuchen gewonnenen wichtigen Resultate in eine Tabelle hier zusammenfassen.

Tabelle I.

Nro. der Versuche.	Tag des Versuchs.	Geschlecht der Tauben.	Gewicht derselben in Grm.	Injicirte Harnstoffmenge in Grm.	Auf 1 Kilo Taube berechnet in Gramm.	Schicksal.
1	20/7 72	—	250	3,0	12,0	starb nicht.
2	13/9	weibl.	240	3,0	12,5	„ „
3	13/9	männl.	250	4,0	16,0	„ nach 18 h. 5 m.
4	11/9	„	260	5,0	19,2	„ „ 15 „ 30 „
5	11/9	„	250	5,0	20,0	„ „ 11 „ 55 „
6	28/8	„	250	10,0	40,0	„ „ 8 „ 28 „
7	20/8	—	250	10,0	40,0	„ „ 7 „ —
8	9/9	männl.	250	10,0	40,0	„ „ 4 „ 11 „
9	9/9	weibl.	249	10,0	40,1	„ „ 5 „ 25 „
10	29/8	„	235	10,0	42,5	„ „ 6 „ 4 „

Gehen wir nun zunächst auf die Symptomatologie der von uns beobachteten Vergiftungen ein. Hierbei werden selbstverständlich nur die tödtlich verlaufenen Versuche zu berücksichtigen sein.

Das erste, bald nach der Application des Harnstoffs eingetretene Symptom war das Sparrigwerden des Gefieders, eine Erscheinung die bei jedem kranken Vogel, resp. jeder kranken Taube vorzukommen pflegt. Dieses Sparrigsein blieb bis zum Tode bestehen. Bald darauf stellten sich, während die Taube sonst munter aussah und ganz taubenrecht sich verhielt, Dejectionen aus der Kloake ein, welche anfangs normal, bald jedoch mehr von breiiger und flüssiger Consistenz waren. Nachdem diese Entleerungen im Verlauf einer, auch wohl von zwei Stunden sich mehrmals wiederholt hatten, hörten plötzlich auch diese Erscheinungen auf. Die Taube hielt sich kräftig auf den Füssen. Allmählich entwickelte sich eine allgemeine Schwäche, die Taube setzte sich nieder, stützte die Brust auf den Boden und schloss die Augen. Dieser Zustand dauerte ununterbrochen längere oder kürzere Zeit, die Respiration wurde immer frequenter, plötzlich traten convulsivische Bewegungen mit starkem Flügelschlagen ein, die Taube reisst das Maul weit auf, wobei einige Tropfen trüber, weisser Flüssigkeit abfliessen, schnappt nach Luft und stirbt.

Die Erscheinungen bei der Taube Nro. 6, bei der die Speiseröhre nicht unterbunden wurde, waren insofern von dieser allgemeinen Symptomengruppe verschieden, als dabei vor dem adynamischen Zustand Brechbewegungen mit Auswerfen von Gerstenkörnern und trüber, zäher Flüssigkeit (Harnstofflösung) eintraten. Sonst verhielt sich diese Taube wie alle anderen und endete sie auch auf dieselbe Art.

Die Tauben wurden alle kürzere oder längere Zeit nach dem Tode genau secirt. Die Ergebnisse dieser Bemühungen sind folgende:

Muskeln braunroth.

Die Hirnhäute waren meist stark injicirt.

Die Hirnsubstanz war blutreich, rosaroth gefärbt, mit Blutpunkten versehen, nur einmal (6) blutleer.

Trachea normal, frei von Schleim und Flüssigkeit.

Lungen scharlachroth, sehr blutreich, ohne Oedem.

Herz contrahirt, enthielt in allen seinen Theilen dunkles, meist flüssiges Blut, das auf dem Tische liegend, scharlachroth wurde.

Kropf. Die Epidermis über demselben zeigte stellenweise Excoriationen (8), sass überhaupt recht locker, sodass sie sich ganz leicht abziehen liess, jedoch nur soweit, als der Flüssigkeitsbeutel reichte. Auch die Federn sassen über dem Kropfe in den Bälgen so gelockert, dass sie bei dem geringsten Anziehen ausgingen. Die Federbälge schienen congestionirt zu sein, da sie auffallend roth aussahen. Die Bindehaut zwischen den Federn und dem Kropf war wässerig infiltrirt.

Kropf und Speiseröhre waren unverletzt, nirgends perforirt.

Der Kropf selbst enthielt eine kleinere oder grössere Menge (5—43 Cc.) einer meist gelblichen, doch auch einmal röthlich gefärbten (5) Flüssigkeit, in der sich hin und wieder einige Gerstenkörner und jedesmal eine grosse Menge weisser Membranen und Flocken befanden; dieselben rührten höchst wahrscheinlich von der innern Haut des Kropfes her, die offenbar durch Maceration in Stücke zerlegt war. Entzündung war nie zu bemerken. Die Muskellage des Kropfes war normal.

Magen. Die Horntapete des Muskelmagens saffrangelb gefärbt. Inhalt Steinchen; Drüsenmagen enthielt Schleim.

Darm ausgedehnt, schlaff, mit gabelförmigen Gefässen bedeckt, enthielt eine grosse Menge gelber Flüssigkeit.

Leber theils gelb gefärbt, fettig umgewandelt (4, 5 und 10), theils braunroth, blutreich.

Pancreas weiss.

Nieren braunroth, ziemlich blutreich.

Werfen wir nun die Frage auf: Wie gross ist die dosis letalis des Harnstoffs für Tauben, oder, was dasselbe ist, wie viel Harnstoff ist für 1 Kilo Taube nöthig, um es lebensunfähig zu machen? Aus Tabelle I ersehen wir, dass das Verhältniss der Dosen, mit denen wir experimentirt haben, zu dem Körpergewicht der Tauben zwischen zwei weit auseinander liegenden Zahlen (nämlich 12 und 42,5‰) liegt. Aus der Tabelle können wir daher nur den Schluss ziehen, dass 12 und 12,5‰ (beide Tauben starben nicht) zu wenig, und alle Zahlen über 16‰ (namentlich aber die hohen Zahlen von 40,0 — 42,5‰) zu viel ist, um als dosis letalis in Anspruch genommen werden zu können.

Um die letale Dosis genauer festzustellen, wurde folgendermassen verfahren. Der Inhalt der Kröpfe von 6 unserer Tauben wurde bei der Section sorgfältig mit Hülfe der Spritzflasche in reine Bechergläser gesammelt und zur chemischen Analyse zurückgestellt. Die Analysen wurden vom Assistenten des Instituts in der Weise ausgeführt, dass derselbe die alkalisch reagirenden, mit grössern Flocken und Membranen vermischten Flüssigkeiten zunächst filtrirte, sodann Filtrat nebst Waschwasser auf einem Wasserbad bis zum Kochen erhitzte und nun die Flüssigkeit mit Hülfe von ein paar Tropfen reiner Essigsäure schwach ansäuerte. Es schieden sich jetzt die in den Lösungen enthaltenen Albuminate in Flocken ab. Nachdem sich der Niederschlag klar abgesetzt hatte, wurde wieder filtrirt, ausgewaschen, die vereinigten Lösungen auf dem Wasserbade bis fast zur Trockne eingedampft und nun mit absolutem Alkohol mehrmals ausgezogen. Jetzt wurde der Alkohol abdestillirt, der Rückstand mit Wasser gelöst und zu einem bestimmten Volumen verdünnt.

In einer bestimmten Menge dieser Lösung wurde dann der Harnstoff nach der bekannten Liebig'schen Methode quantitativ bestimmt. Die so gewonnenen Zahlen sind in

den oben angegebenen Versuchen am Ende eines jeden genau aufgeführt.

Legen wir nun unserer Berechnung der letalen Dosis diese Zahlen zu Grunde und stellen wir mit deren Benutzung die 6 Versuche übersichtlich zusammen, so erhalten wir folgende Tabelle:

Tabelle II.

No. der Versuche.	Gewicht der Taube.	Einverleibte Menge des Harnstoffs in Grm.	Im Kropf zurückgebliebene Menge in Grm.	Resorbirte Menge in Grm.	Resorbirte Harnstoffmenge auf 1 Kilo Taube berechnet in Grm.	Schicksal.
2	240	3,0	0,160	2,840	11, 8 ‰	Starb nicht.
3	250	4,0	0,299	3,701	14, 8	„ nach 18 h. 5 m.
4	260	5,0	0,252	4,748	18, 2	„ „ 15 „ 30 „
5	250	5,0	1,144	3,856	15, 4	„ „ 11 „ 55 „
8	250	10,0	5,460	4,540	18,16	„ „ 4 „ 11 „
9	249	10,0	6,050	3,950	15, 8	„ „ 5 „ 25 „

In der Tabelle ist die Differenz der in den Kropf eingespritzten und der wieder im Kropf vorgefundenen Harnstoffmenge als „resorbirte Menge“ bezeichnet. Damit soll jedoch nicht gesagt sein, dass wirklich diese ganze Menge Harnstoff von den Tauben in das Gefässsystem aufgenommen worden sei, denn kleine Mengen davon sind wohl sicher durch den Darmkanal gewandert und mit den zahlreichen flüssigen Dejektionen entleert worden.

Leider waren wir nicht in der Lage zu untersuchen, ob und welche Mengen Harnstoff in den Excrementen unserer Tauben enthalten waren. Für die Berechnung der letalen Dosis würde es auch keinen grossen Werth gehabt haben, da ja Meissner nachgewiesen hat, dass in den normalen Excrementen der Vögel durch den Harn constant kleine Mengen von Harnstoff vorkommen, in den doch sicher in unseren Fällen grössere Mengen von Harnstoff aus dem Blute übergegangen waren und so aus dem Körper ausgeschieden wurden. Wie konnten wir also aus der qualitativen und

quantitativen Untersuchung der Dejektionen auf Harnstoff einen Schluss ziehen, ob und welche Mengen durch den Darmkanal den Körper verlassen hatten? Doch ich glaube genug darüber gesprochen zu haben.

Wir ersehen aber aus der Tabelle II, dass die letale Dosis des Harnstoffs für Tauben zwischen 14,8 und 18,2 $^0/_{00}$ schwankt, im Mittel 16,5 $^0/_{00}$ beträgt.

Was die Art und Weise, wie der Harnstoff auf den Organismus tödtlich einwirkt, betrifft, so können wir aus diesen Taubenversuchen keinen Schluss ziehen, und müssen wir die Beantwortung dieser Frage bis auf die Froschversuche aufschieben.

Als Anhang an die Taubenversuche erlaube ich mir hier einige Versuche, die an Säugethieren ausgeführt wurden und sich an die von Herrn Prof. Falck in der Deutschen Klinik veröffentlichten Versuche anschliessen, zu besprechen.

a. Versuch mit einem Feldhasen.

Dieser Versuch wurde mit einem männlichen, 1650 Grm. schweren, wilden Hasen (Lepus timidus), der kurz vorher eingefangen war, angestellt. Derselbe wurde auf dem Operationstisch befestigt, durch die bekannte Operation die Vena jugularis externa dextra freigelegt, und ihm eine nach den an Hunden und Katzen angestellten Versuchen[1]) theoretisch berechnete Harnstoffmenge (nämlich 7,25 Grm.) durch die eröffnete Vene in das Blut gespritzt. Während der Einspritzung traten allgemeine Convulsionen auf, die rasch vorübergingen und einem entschiedenen Collapsus Platz machten. Das jetzt entfesselte Thier lag scheintodt auf dem Tische, schnappte dann mehrmals nach Luft, hierauf trat unterdrückte Respiration ein, Muskelspringen und schliesslich wirklicher Tod. Der ganze Vorgang dauerte 3 Minuten.

Dieser Versuch dient zum Beweise, dass die für fleischfressende Thiere (Hunde und Katzen) berechnete dosis letalis auch für den wilden Hasen massgebend ist.

1) Deutsche Klin. 1872, Nr. 23. S. 214.

b. Versuche an Hündchen.

Ein weibliches, 18 Stunden altes, 300 Grm. schweres Hündchen erhält eine Lösung von 3,0 Grm. Harnstoff + q. s. aq. in den Unterhautzellstoff des Rückens. Das Thier wurde nach 18 Stunden, während welcher Zeit nichts Pathologisches erkannt worden war, wieder an die Milchdrüsen der Mutter gebracht. Es fasste jedoch nicht an, sondern wälzte sich im Korbe zwecklos umher. Eine gewisse Benebelung des Gehirns schien vorhanden zu sein. So lag es den ganzen Tag und wurde den andern Morgen, also nach circa 40 Stunden todt im Korbe vorgefunden.

Bei einem zweiten männlichen, 18 Stunden alten, 450 Grm. schweren Hündchen, welches 4,5 Grm. Harnstoff + q. s. aq. in den Unterhautzellstoff des Rückens injicirt erhielt, zeigte sich ganz derselbe Verlauf und dasselbe Verhalten des Thieres. Auch dieses starb nach circa 30 Stunden im Korbe der Mutter.

Ein drittes, 9 Tage altes, 900 Grm. schweres weibliches Hündchen erhielt 13,5 Grm. Harnstoff + q. s. aq. an verschiedenen Stellen in den Unterhautzellstoff des Rückens injicirt. Das Thier lag lange Zeit in permanenter Erstarrung (Starrkrampf?), welche erst dem Tode, der nach 8 Stunden eintrat, wich.

Die Sectionsbefunde dieser 3 Hunde waren kurz folgende:

Der Unterhautzellstoff der Applikationsstelle war stark geröthet und zeigte bedeutende Injection und Oedem, der Zellstoff anderer Partien weiss.

Umhüllungen und Substanz des Gehirns sehr blutreich.

Bei der Brust- und Bauchsection fand sich sehr weniges verändert.

Lungen waren blassroth, ohne Hyperaemie.

Herz contrahirt, in den Höhlen dunkles, flüssiges Blut.

Magen leer, enthält etwas Schleim und viel Luft.

Darm überall weiss, enthält etwas Fäcalmassen.

Leber hellroth.

Nieren blassroth, blutleer.

II. Die an Fröschen angestellten Versuche.

a. Versuche mit ausgeschnittenen Froschherzen.

Zunächst einiges über die Versuchsanstellung. Die zu den Versuchen benutzten Frösche wurden auf dem Rücken liegend auf eine Platte mit Nadeln befestigt, alsdann mit einer Pincette die Haut über dem Sternum etwas in die Höhe gehoben und mit einer passenden Cooper'schen Scheere entfernt und der zu Tage liegende Herzbeutel geöffnet. Darauf wurde das Herz mit einer feinen Pincette an den Venen gefasst, von allen Anhängseln rasch losgelöst und auf ein bereit stehendes Uhrgläschen zur weiteren Beobachtung hingelegt. Es wurden nun die Contractionen, die das Herz in 30 Secunden machte, alle Minuten gezählt und aufnotirt. War die Zahl derselben einige Zeit unverändert gewesen, so wurde zu dem Herzen eine kleine Menge einer bereitgehaltenen Harnstofflösung gesetzt und nun, wie vorher, weiter beobachtet, bis das Herz sich nicht mehr contrahirte.

Die zu diesen Versuchen benutzten Lösungen waren mit Hülfe des oben näher beschriebenen Harnstoffs so dargestellt worden, dass je 0,5 Grm. (1, 2, 3, 4, 5, 10, 20, 30, 40, 50 und 60 Grm.) Harnstoff in etwas destillirtem Wasser gelöst und die Lösung auf 100 Cc. verdünnt wurde. Wir erhielten so $^1/_2$ % bis 60 % Harnstofflösungen. Dieselben wurden in reinen Gläsern mit eingeriebenen Glasstöpseln sorgfältig aufbewahrt.

Ausser diesen Versuchen wurden noch Vergleichsversuche und zwar in der Art angestellt, dass wir zu dem in dem Uhrglas befindlichen eben ausgeschnittenen Froschherz statt einer Harnstofflösung nur destillirtes Wasser und zwar von der Temperatur von 20° C. zusetzten und dann weiter beobachteten. Diese Versuche ergaben das schon vorher erwartete Resultat, dass das Froschherz noch stundenlang fortschlägt.

Gehen wir nun zu den Versuchen mit den concentrirten Harnstofflösungen über. Ich erlaube mir hier zunächst eins der Specialprotocolle wörtlich wiederzugeben.

29. Juli 1872.

Ausgeschnittenes Froschherz.

5 h. 28 m. 38 Contractionen in 30 Secunden.
„ h. 29 m. 39 „
„ h. 30 m. 33 „
„ h. 31 m. 32 „
„ h. 32 m. wird in eine 60% Harnstofflösung versenkt.
„ h. 33 m. 29 Contractionen in 30 Secunden.
„ h. 34 m. 26 „
„ h. 35 m. 25 „
„ h. 36 m. 18 „
„ h. 37 m. 11 „ Dieselben fangen an sehr unregelmässig zu werden.
„ h. 42 m. 9 „ sehr unregelmässig.
„ h. 47 m. 5 „
„ h: 52 m. 3 „
„ h. 57 m. 8 „
6 h. 2 m. Das Herz steht vollständig still.

Sowie die 60% Lösung verhielten sich auch die weniger concentrirten Lösungen.

Wir sehen demnach, dass die concentrirte Harnstofflösung entschieden auf die Herzbewegung verlangsamend, und zwar rasch einwirkt. Die Einwirkung ist eine augenblickliche, da sofort nach dem Zusatz der Lösung auch die Zahl der Contractionen sich verringerte. Dieser Abfall betrug in den ersten 5 Minuten 20 Contractionen für 30 Sekunden. Dann wurde der Rhytmus des Herzens immer unregelmässiger und langsamer bis die Bewegungen ganz erloschen.

Etwas anders verhielten sich die verdünntern Lösungen, wie aus folgendem Protocoll hervorgeht.

30. September 1872.

Ausgeschnittenes Froschherz.

10 h. 18 m. 12 Contractionen in 30 Secunden.
„ h. 20 m. 12 „
„ h. 22 m. 11 „

10 h. 24 m. 10 Contractionen in 30 Secunden.
„ h. 26 m. 10 „ Es wird etwas 3% Harnstofflösung zugesetzt.
„ h. 28 m. 9 „
„ h. 30 m. 9 „
„ h. 35 m. 8 „
„ h. 40 m. 8 „
„ h. 45 m. 8 „
„ h. 50 m. 8 „
„ h. 55 m. 6 „
11 h. 0 m. 1 „
„ h. 5 m. 1 „
„ 10 „ „ Der Ventrikel steht jetzt still; Die Vorhöfe contrahiren sich 3 mal sehr schwach in 30 Secund.
11 h. 15 m. 3 schwache Vorhofscontractionen.
„ h. 20 m. 3 „
„ h. 25 m. 3 „
„ h. 40 m. 3 „
„ h. 50 m. 4 „
12 h. 0 m. 4 „
„ h. 15 m. 6 „
„ h. 30 m. 6 „
3 h. 0 m. Es sind noch immer leise Bewegungen an den Vorhöfen zu bemerken.

Analoge Ergebnisse lieferten die Versuche mit den andern diluirten (½, 1, 2, 4, 5, 10 und 20%) Harnstofflösungen.

Wir sehen daraus, dass diese Lösungen nicht so intensiv wirken, überhaupt wirken sie auf die verschiedenen Theile des Herzens verschieden intensiv ein. Denn während der Ventrikel schon lange zum Stillstand gekommen ist, sehen wir die Vorhöfe noch stundenlang fortschlagen, bis auch sie endlich in Ruhe versetzt werden.

b. Versuche mit blossgelegten Froschherzen.

Diese Versuche wurden derart angestellt, dass wir einen Frosch mit Nadeln auf eine Platte befestigten und dessen Herz auf die oben beschriebene Weise blosslegten. Jetzt wurden die Contractionen des Herzens so lange alle 5 Minuten je 30 Secunden lang gezählt, bis die Zahl derselben gleich oder fast gleich war. Hatte man diesen Punkt erreicht, so wurde dem Frosche eine bereitstehende Harnstofflösung mit Hülfe einer Pravaz'schen Spritze unter die Haut beider Oberschenkel injicirt und nun weiter beobachtet.

Ich gebe zunächst hier ein Protokoll:

7. Juli 1872.

9 h. 35 m. 27 Contractionen in 30 Secunden.
„ h. 40 m. 27 „
„ h. 45 m. 28 „
„ h. 50 m. 27 „
„ h. 55 m. 27 „
10 h. 0 m. 27 „
„ h. 5 m. 27 „ Einspritzung einer Lösung von 1,0 Grm. Harnstoff + q. s. aq. unter die Haut beider Oberschenkel.
„ h. 10 m. 25 Contractionen.
„ h. 15 m. 24 „
„ h. 20 m. 24 „
„ h. 25 m. 23 „
„ h. 30 m. 23 „
„ h. 35 m. 22 „
„ h. 40 m. 23 „
„ h. 45 m. 22 „
„ h. 50 m. 22 „
„ h. 55 m. 20 „
11 h. 0 m. 19 „
„ h. 5 m. 19 „
„ h. 10 m. 18 „
„ h. 15 m. 17 „

11 h. 20 m. 16 Contractionen. Lebhafte Krampfzuckungen; die Stärke der Contractionen hat bedeutend abgenommen.
„ h. 25 m. 15 Contractionen.
„ h. 30 m. 15 „
„ h 35 m. 15 „
„ h. 40 m. 16 „
„ h. 45 m. 16 „
„ h. 50 m. 16 „
„ h. 55 m. 15½ „
12 h. 0 m. 16 „
„ h. 5 m. 16 „ Contract. sehr schwach, kaum zu sehen.
„ h. 10 m. 16 Contractionen.
„ h. 15 m. 15 „ Der Körper ist vollständig abgestorben, nur das Herz schlägt noch.
„ h. 20 m. 11 Contr. Das Herz macht nach zwei Contractionen jedesmal eine grössere Pause.
„ h. 25 m. 8 Contractionen.
„ h. 30 m. 10 „
„ h. 35 m. 12 „
„ h. 40 m. 8 „
„ h. 45 m. 6 „
„ h. 50 m. 7 „
„ h. 55 m. 5 „
1 h. 0 m. 2 „
„ h. 5 m. 6 „ Das Herz stand zwei Minuten lang still, und schlug erst, als es gereizt wurde, weiter.
„ h. 10 m. 6 Contractionen.
„ h. 15 m. 2 „
„ h. 17 m. Eigenthümliche wellenförmige Bewegungen des Herzens nach der Seite.
„ h. 20 m. 15 Contr. Ansätze zu Contractionen nur am obern Theil des Ventrikels. Am Vorhof ähnliche Be-

wegungen, wie in der 17. Minute am ganzen Herzen.

1 h. 25 m. Das Herz steht seit 2 Minuten still.

„ h. 28 m. 1 sehr schwache Contraction.

„ h. 32 m. 1 Contraction.

„ h. 35 m. 1 „

„ h. 40 m. 1 „ Beobachtung eingestellt.

Bevor ich über diese Versuchsreihe handele, will ich noch eine dritte Reihe, nämlich die

c. Versuche mit intacten Fröschen

besprechen und dann über beide Reihen zusammen handeln.

Der zu dem Versuche bestimmte Frosch wurde genau gewogen, alsdann einem Gehülfen zum Halten übergeben. Es wurde ihm jetzt eine vorher abgewogene Menge Harnstoff in etwas Wasser gelöst, mittels der Pravaz'schen Spritze in die Lymphsäcke des Rückens injicirt und das Thier zur Beobachtung unter eine Glasglocke gesetzt.

Statt aller allgemeinen Angaben werde ich hier ein Specialprotocoll anreihen, aus dem man hinreichend ersehen kann, was bei den zahlreichen Versuchen dieser Reihe sich ergeben hat.

20. Juli 1872.

33,5 Grm. schwerer Frosch.

11 h. 10 m. Einspritzung von 1,0 Grm. Harnstoff + q. s. aq. in die Lymphsäcke des Rückens.

„ h. 11 m. Wird plötzlich sehr unruhig, springt viel und gibt Töne von sich.

„ h. 14 m. Athmet frequenter.

„ h. 17 m. Sitzt noch immer ruhig unter der Glocke.

„ h. 22 m. Plötzliche Streckung der hintern Extremitäten, bleibt längere Zeit ausgestreckt liegen, die Vorderbeine über die Brust gekreuzt. Bemüht sich dann bald, die hintern Extremitäten an den Körper anzuziehen; dies gelingt ihm jedoch schlecht.

11 h. 28 m. Liegt schon längere Zeit ganz ruhig da, linkes Hinterbein angezogen, rechtes ausgestreckt. Kopf ist auf den Tisch aufgestützt.

„ h. 32 m. Liegt jetzt vollständig ausgestreckt und steif da, dann und wann erfolgen Streckungen, Respiration ist verlangsamt. Auf den Rücken gelegt, bleibt er ruhig liegen.

„ h. 45 m. Liegt noch ganz ruhig da, dann und wann erfolgen leichte Streckungen.

„ h. 53 m. Auf leichte Reizungen erfolgen Reflexstreckungen, liegt sonst ruhig da.

12 h. 30 m. Lag bis jetzt ziemlich ruhig steif da, jetzt treten stärkere Zuckungen ein.

45 m. Liegt jetzt erschlafft da, reagirt auf keine Reize. Auch die Glottis bewegt sich nicht mehr. Maul bleibt geöffnet stehen. Scheintodt.

50 m. Brust wird geöffnet, Herz schlägt noch und macht 13 Contractionen in 30 Secunden.

3 h. 10 m. Das Herz schlägt noch.

20 m. 13 Contractionen in 30 Secunden.

4 h. 50 m. 11 „

6 h. 0 m. 11 „

9 h. 30 m. Herz schlägt noch.

12 h. 15 m. Herz schlägt nicht mehr.

Aus beiden Reihen ergibt sich mit vollster Sicherheit, dass der Harnstoff zunächst den übrigen Körper tödtet, während das Herz noch seine Contractionen, wenn auch etwas geschwächt, fortsetzt, dass also der Harnstoff kein Herzgift ist. Ferner können wir sagen, dass der Harnstoff bei Fröschen Convulsionen erzeugt, die Respiration erst beschleunigt, dann vollständig unterdrückt. Mehr jedoch zu sagen, namentlich über die Art und Weise, wie der Harnstoff tödtlich auf den thierischen Organismus wirkt, können wir nicht wagen. Es liegt dieses eben daran, was ich schon oben angab und auf das ich hier noch einmal zurückkomme, dass wir zu unsern

Froschversuchen meist längst eingefangene Thiere nehmen mussten und wir desshalb auf die bei diesen Versuchen vorgekommenen Symptome kein so grosses Gewicht legen können, als eigentlich nöthig ist.

Ich komme hier der Aufforderung des Herrn Professor Falck nach und theile mit, dass sich derselbe entschlossen hat, die Versuche mit Harnstoff an Fröschen im nächsten Frühjahr mit völlig frischen Thieren zu wiederholen und weiter zu führen.

Zum Schlusse erlaube ich mir noch dem Herrn Prof. Falck und dem Assistenten des pharmakologischen Instituts, Herrn Dr. Falck, für die freundliche Unterstützung bei dieser Arbeit meinen innigsten Dank abzustatten.

Thesen.

I.

Der Harnstoff ist ein Respirationsgift.

II.

Die Anwendung von Streckapparaten bei Kyphose, bedingt durch Wirbelkaries, ist zu verwerfen.

III.

Die Scheere ist das beste Dekapitationsinstrument.

Conrad Lammers, katholischer Confession, wurde geboren zu Drensteinfurt, den 24. Februar 1847. Nach dem im Jahre 1850 erfolgten Tode seines Vaters wurde er von seinem Oheim, Lehrer Lammers in Greven, zu sich genommen. Im Herbste 1861 bezog er das Gymnasium zu Münster, nach dessen Absolvirung er im Herbste 1867 die Universität Würzburg besuchte. Von hier ging er Herbst 1868 nach Marburg und kehrte im folgenden Jahre wieder nach Würzburg zurück. Im Frühjahr 1870 bestand er in Marburg das Tentamen physicum. Beim Ausbruch des Krieges im Sommer 1870 trat er als Unterarzt in die Ersatz-Eskadron des 1. Westf. Husaren-Regiments No. 8 ein, war im Reservelazareth Neuhaus thätig und kehrte nach der Demobilmachung zur Fortsetzung seiner Studien nach Marburg zurück. Am 6. August 1872 bestand er hier das examen rigorosum.

Seinen academischen Unterricht genoss er bei den Herrn Professoren und Docenten:

v. Bamberger, Beneke, Carius, Claus, Clausius, Dehler, Dohrn, v. Franqué, Geigel, Hasse, Horstmann, Hüter, v. Kölliker, Kraus, Langhans, Lieberkühn, v. Linhart, Mannkopff, Nasse, v. Recklinghausen, Rinecker, Roser, Scanzoni v. Lichtenfels, v. Scheerer, Schmidt, Semper, Wagener, denen allen er zu grossem Dank verpflichtet ist.